

15. w2189-02

PREPARATION OF SOLID PHARMACEUTICALS

Publication number: JP54052718

Publication date: 1979-04-25

Inventor: TAKEO KIMIHIKO; HIRANO TOUICHIROU; ISHINO TEIICHI

Applicant: ASAHI CHEMICAL IND

Classification:

- **international:** A61K9/20; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/20

- **european:**

Application number: JP19770116679 19770930

Priority number(s): JP19770116679 19770930

[Report a data error here](#)

Abstract of JP54052718

PURPOSE: To improve the strength, disintegrating time, and dissolving rate of basis, of tablets prepared from a composition containing a slightly water-soluble basis and beta-1, 4-glucan by wet-tabletting process, by adding a water-soluble polymer solution to the composition. **CONSTITUTION:** A mixture of a slightly water-soluble powdery basis and a proper amount of additive mainly composed of beta-1, 4-glucan, is mixed with 0.5-10%, pref. 1-3% aqueous solution of a water-soluble polymer such as methyl cellulose, and stirred to give a solution in which the above powdery mixture dissolves at almost saturated concentration, e.g. saturation x 0.7-0.9. The mixture is pelletized, dried at 30-90 deg.C, pref. 40-60 deg.C, to granules of a water-content of 0.5-2%, and formed to tablets by compression molding.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑪公開特許公報(A)

昭54-52718

⑫Int. Cl.²
A 61 K 9/20識別記号 ⑬日本分類
30 C 43⑭公開 県内整理番号 昭和54年(1979)4月25日
7057-4C発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑮固体製剤の製造法

⑯特 願 昭52-116679
 ⑰出 願 昭52(1977)9月30日
 ⑱発明者 竹尾公彦
 延岡市旭町6丁目4100番地 旭
 化成工業株式会社内
 同 平野東一郎
 延岡市旭町6丁目4100番地 旭

化成工業株式会社内
 ⑲発明者 石野禎一
 延岡市旭町6丁目4100番地 旭
 化成工業株式会社内
 ⑳出願人 旭化成工業株式会社
 大阪市北区堂島浜通1丁目25番
 地の1
 ㉑代理人 弁理士 星野透

明細書

発明の名称
 固体製剤の製造法
 特許請求の範囲
 (1) 水溶性高分子を主体とする錠剤添加剤を所要量比において粉体混合した後、0.5～1.0重量%の濃度の水溶性高分子溶液を該粉体混合物へのほぼ飽和に近い量だけ、これに加えて練合・造粒・乾燥し、このようにして得られた乾燥顆粒を次いで圧縮成形することを特徴とする固体製剤の製造法。
 (2) 粉体混合時又は水溶性高分子溶液中に配合粉体全量に対して0.1～0.7重量%の界面活性剤を更に加える特許請求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。
 (3) 水溶性高分子溶液のほぼ飽和に近い量が飽和量×0.7～0.9である特許請求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。
 (4) 粉体混合、練合、造粒、乾燥の各工程を1サイクルで完了させる流動層造粒法で行う特許請求

求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。

(5) 水溶性高分子溶液の添加量が、飽和量×0.7～2.0である特許請求の範囲第4項記載の固体製剤の製造法。
 (6) 乾燥温度を30～70℃で、かつ主薬の融点以下の温度で行う特許請求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は湿式造粒を伴なう錠剤の製造法に関するもので、特に錠剤の水溶性の薬効成分を主薬とした湿式造粒法に関するもので、その目的とするところは、錠剤硬度が高く、錠剤崩壊時間が短かく、主薬の溶出の速い錠剤の製造法を提供するにある。固体製剤の製造方法には直打法と湿式造粒法があり、いずれの場合も実用特性を考慮して、高硬度でしかも崩壊の早い錠剤が望まれている。かような高硬度で、しかも速崩壊の錠剤をつくるには適切な成形助剤、あるいは崩壊剤の使用が不可欠である。例えば、β-1,4グルカン粉末はその目的のために使われていて直打法の場合には全く満足し

この目的を達成する本発明は、次の3工程からなるものである。

1. 粉体混合工程

ここでは水難溶性主薬（以下主薬と省略する）と β -1,4グルカン（さらに必要であれば他の錠剤添加剤を添加してもよい）とを粉体混合するのであるが、 β -1,4グルカンの局在化をよくして均一に分散させ、その成形機能を有効に働かせるために、次の条件が満足されねばならない。

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha \leq \alpha_0 \\ \alpha_0 = 3 \left(1 - \frac{B}{100} \right) \end{array} \right.$$

但し、 α ：混合粉体試料の主薬濃度
の母線準備差値（サンプリング個数 $n = 5$ ）（%）
 B ：混合粉体試料中の β -1,4グルカン（必要に応じて加えられた錠剤添加剤を含む）の理論濃度（%）

結合剤の添加量は主薬の量と、錠剤の使用

目的等によつて異なるが、通常錠剤全重量に対して5～40重量%、好ましくは10～30重量%である。

2. 総合工程

ここでは粉体混合の終了した配合粉体に結合剤を加えて調湿総合するのであるが、 β -1,4グルカンを使用する湿打錠の場合、崩壊性を改善するという観点からは最も重要な工程であり、使用される結合剤の種類と量が厳密にコントロールされねばならない。

まず、 β -1,4グルカンを使用する湿打錠に速やかな崩壊性とそれに基づく速やかな溶出をもたらしてくれる水溶性高分子結合剤としては次のようなものがある。メチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、エチルセルロース等のセルロース誘導体、ヒドロキシプロビルスター、ポテスター、コーンスター等のデンプンおよびその誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン

等の水溶性合成高分子、グアガム、ローカストビーンガム、カラヤガム、フルセレラン、アイリッシュユモス等の樹木、あるいは海草類から抽出精製された水溶性・溶解型の天然多糖類、ゼンタンガム、ブルラン等の発酵ガム類。これらの結合剤を水およびまたは水と混じうる有機溶媒中に0.5～1.0重量%、好ましくは1～3重量%で溶解させて結合液をつくり配合粉体に加えてニーダー等の総合機で総合するとき、本発明の効果を奏する。但し総合工程で配合粉体に添加される結合液の量は、次の条件を満足しなければならない。

$$Q = (m_1 D + m_2 \beta + m_3 A) \times k$$

但し、 D ：配合粉体中の主薬量 (kg)

β ：配合粉体中の β -1,4グルカン量 (kg)

A ：配合粉体中の β -1,4グルカン以外の錠剤添加剤量 (kg)

m_1 ：目的とする結合液を使用して
JISK-5101 ICにより測定された
主薬の結合液濃度 (kg/kg-主薬)

m₂, m₃ : 同様に測定されたそれぞれ $\beta - 1,4$ グルカンおよび $\beta - 1,4$ グルカン以外の酵素添加剤の結合液飽和量 ($K_p/K_0 - \beta - 1,4$ グルカン), ($K_p/K_0 - 酵素添加剤$)

Q : 配合粉体を造粒するのに必要な適正結合液量 (K_p)

k : 定数, 0.7 ~ 0.9

上述したような水溶性高分子を結合剤として 0.5 ~ 1.0 重量% 濃度の水溶液をつくり、予め測定し計算された Q の値に見合ひだけの結合液を加えて配合粉体を均質に結合した後次工程に移る。

3 造粒工程

ここでは、通常用いられる造粒機、例えば破碎型造粒機、円筒型造粒機、押出式造粒機を使用し前工程で調湿結合された配合粉体を湿式造粒する。本発明を実施するに最も適切な造粒機種は、スピードミル、フラグシユミル

粒工程で満足を颗粒が得られていれば整粒工程は省略してもよいが、颗粒の最大粒度は 1/2 メッシュを超えてはならない。また整粒工程完了後、打綻工程に移る前に滑沢剤、崩壊剤を加えて十分混合するような混合工程を設けててもよい。整粒され必要に応じて滑沢剤等の加えられた颗粒は次いで打綻工程に移り、圧縮成形されて酵素を形成する。打綻工程で使用する打綻機の種類は自由に選択できる。以上の 5 工程で述べられた条件が満足されたとき、水難溶性主薬が处方された $\beta - 1,4$ グルカンを含む湿打綻の成形性と崩壊性は改良され、酵素硬度も高く酵素崩壊時間の短かい優れた酵素の製造が可能となる。

本発明によつて水難溶性主薬系湿打綻の崩壊性促進の目的はほとんど達成されるのであるが、特殊の酵素用途である解熱鎮痛剤のように即効性を要求するものでは、瞬時に崩壊するような酵素が求められる場合がある。このような場合は崩壊助剤として、界面活性剤を添加することが必要

特開昭54-52718(3)
等の破碎型造粒機であるが、加圧押出し型の円筒型、あるいは押出式造粒機を用いても満足な結果をもたらす。

4 乾燥工程

出来る限り低温で乾燥するのが、 $\beta - 1,4$ グルカンを含む湿打綻の崩壊性と成形性を高めるための条件であり、30℃ないし 40℃、好ましくは 40℃ ~ 60℃ で乾燥するのがよい。もちろん、低融点主薬を使用する場合はその主薬の融点以下の温度で乾燥作業は行われねばならない。乾燥機は自由に選択できるが、乾燥終了後の颗粒水分は 0.3 ~ 4.0 %、好ましくは 0.5 ~ 2.0 % の範囲に調節すべきである。颗粒水分が低すぎると打綻工程でキャビビングやラミネーションを起こすし、高すぎるとステイツキングを起こしたり、最終製品の経時安定性を悪くする。

5 整粒・打綻工程

整粒工程とは、得られた乾燥颗粒の粒度分布を整えるために篩を通す工程であるが、過

である。但し、界面活性剤の添加は結合液の表面張力、粘度を引き下げて造粒工程における配合粉体の凝聚、粒状化を妨げる側に働くから、その添加量は崩壊促進作用とのバランスで決定されなければならない。酵素実用強度を維持しながら崩壊性を促進させるに必要な界面活性剤量は、配合粉体全量に対して 0.1 ~ 0.7 重量%、好ましくは、0.2 ~ 0.5 重量% の範囲であつて、これより少ない側では崩壊促進作用が無く、これより多いと颗粒の造粒取率低下と成形された酵素の硬度低下を招く。さらに界面活性剤の添加方法としては、配合粉体に直接加えるか、結合液に必要量溶解せしめて後、練合工程で加えるのがよい。颗粒乾燥後に添加すると崩壊時間の短縮には何ら貢献しない。また、本発明で使用する界面活性剤は陰イオン性および中性の界面活性剤であり、人体に投与されても安全なものでなければならない。かかる意味からには局方収載品であるラウリル硫酸ナトリウムや、ソルビタン脂肪酸エスアル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアル

キルエスティルなどが好ましい。また界面活性剤の選としては親水性のものがよい。

本発明で言う水難溶性主義とは、20℃の水に対する溶解度が0.1g/100ml以下のものを指し、例えばエナセチン、エノバルビタール、ピラビタール、スルファイソキザールなどがあげられるが、その表面特性が親水性か疎水性かは無関係である。

本発明で言う β -1,4グルカンとは、化学的分解、機械的粉碎、超音波あるいは γ 線等の高エネルギー電子線照射等により、セルロース質原料から製造された粉末を言う。化学的分解はいずれの公知の方法によつて行つてもよい。また機械的粉碎は乾式、湿式、超低温の別を問わず、ボールミル、ハンマーミル、振動ミル、気流粉碎機および他の形式の粉碎機械を用いて粉碎するも自由である。超音波法および高エネルギー電子線照射法によるセルロース物質の粉碎方法については、例えば、F. M. Morehead (TEXTILE RESEARCH JOURNAL August, P. 549~553 (1950)) が述べている方法

特開昭54-52718(4)

とか、今村、水上らが述べている方法(織維学会誌、第15巻、第11号(昭和34年))があるが、これらにとらわれるものではない。

また、本発明で言う能剤用添加剤とは、乳糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等の賦形剤や滑沢剤、崩壊剤、着色剤等を指す。

本発明で得た湿打綿をコーティングしてフィルム綿としたり、糖衣綿としたりするの自由である。

本発明で掲げた湿打法の5工程のうち、粉体混合、練合、造粒、乾燥工程の4工程を1サイクルで完了させる流動層造粒法と称する造粒乾燥法がある。この方法による場合は本発明の練合工程と造粒工程が簡略化されて同時平行して行われるが、それぞれの工程で呈示した条件がそのままこの流動層造粒法にもあてはまり、使用される結合液の種類と濃度は前述の通りの範囲でなければならない。ただ、使用される結合液の量に関しては発発量が大であるので、 β の値を0.7~2.0とする必要がある。

実施例1

市販DPバルブ1kgを細断し、2%硫酸溶液中で、99℃60分間加水分解して酸不溶性残渣(A)を得る。同じ市販DPバルブ1kgを細断し、1.0%塩酸溶液中で、105℃80分間加水分解して酸不溶性残渣(B)を得る。これらの残渣を沪過洗浄し、風乾後、通常のハンマーミルで解碎し、50メッシュの篩で粗大物を除き、200メッシュ留分がそれぞれ35%、20%であり、見掛け比容積が4.70cc/g、3.40cc/g、平均重合度が360、230であるような β -1,4グルカン試料AおよびBを作成した。

市販のメチルセルロース(信越化学工業(製)メトローズSM400)の1%水溶液を作成した。このメチルセルロースの結合液を用いて、JIS K-5101の方法に準じて上記方法で得た β -1,4グルカン試料AおよびBの飽和吸着量を測定したところ、それぞれ2.2kg/kg、2.1kg/kgであつた。さらに、市販のエナセチン粉末(保榮薬工(製)局方品)の同上結合液に対する飽和吸着量を測定

したところ、0.3kg/kgであつた。

次に、エナセチン粉末と β -1,4グルカン試料AまたはBを8/2で配合した混合粉体2kgを10L容ニードルに投入し40分間混合し、 β であることを確認後搅拌しながら1%メチルセルロース結合液を添加して、その練合状態観察を行つたところ、第1表のような結果を得た。

第1表

No	β -1,4-Gの種類	結合液添加量(kg/kg)	練合状態観察
A-1	A	0.80	粉末部分がある
A-2	"	0.95	適度な湿り混合
A-3	"	1.10	" "
A-4	"	1.25	一部に粗大粒子あり
A-5	"	1.40	一部塊状化が見られる
B-1	B	0.80	粉末部分がある
B-2	"	0.95	適度な湿り混合
B-3	"	1.10	" "
B-4	"	1.25	一部に粗大粒子あり
B-5	"	1.40	一部塊状化が見られる

※ β -1,4-グルカンの略

本発明で定義した適正結合液の量Qの計算値はそれぞれの飽和吸着量の測定結果から

$$\begin{aligned} Q_A &= (m_1 D + m_2 \beta) \times k \\ &= \{0.3 \times (2 \times 0.8) + 2.2 \times (2 \times 0.2)\} \times 0.7 \sim 0.9 \\ &= 0.95 \sim 1.22 \\ Q_B &= \{0.3 \times (2 \times 0.8) + 2.1 \times (2 \times 0.2)\} \times 0.7 \sim 0.9 \\ &= 0.92 \sim 1.19 \end{aligned}$$

となり、試料Aおよび試料Bについて、それぞれ $0.95 \sim 1.22$ kp, $0.92 \sim 1.19$ kpの値を得る。これは、第1表の総合状態の観察結果のうち、適度な湿り混合をもたらしてくれる範囲ともよく一致しており、この適正結合液量Qの値は崩壊性を改善するのに必要な結合液添加量のみならず、造粒を最適ならしめるに必要な結合液量をも表わしていることが分かる。

第1表に示した10種類の総合試料を不二パウダル製フラツシニミル（スクリーン孔径3mmφ）で造粒した後、大型熱風乾燥機で50°C/10時間乾燥した。乾燥顆粒の水分をカールファイフシャーフにより測定したところ約1.3%であった。次いで

実施例2

カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルビロリドン、グアガムを実施例1で使用したメチルセルロースの代りに結合剤として用い、1%濃度の結合液を作製した。フェナセチンを20部、 $\beta = 1.4$ グルカン試料(4)を20部の割合で十分に混合し、予め測定された α の値を用いて計算した適正結合液量Q（但し $k = 0.8$ とした）を配合粉体に加え、実施例1の方法に準じて合計4種類の緩和を作成した。それらの緩和物性を第3表に示す。

第3表

結合液		緩和	
種類	添加量 (部)	硬度 (kp)	崩壊度 (分)
CMC-Na	38	2.8	1.2
HPC	32	5.2	5
PVP	32	5.3	3
Guar	40	5.1	6

特開昭54-52718(5)

1.2メッシュで整粒した後、乾燥顆粒100部に対してステアリン酸マグネシウムを0.5部加え5ml容V型ブレンダーにて30分間混合し、清水製作所製ロータリー乾燥機(BT-S型)にて、 $\phi = 1/2$ Rの臼杵を用い、成形圧力400 kg/cm²で200mgの緩和を作成した。得られた緩和の物性評価結果を第2表に示す。

第2表

品	硬度	崩壊度
A-1	3.1 (kp)	20 (分)
A-2	4.5	6
A-3	5.2	5
A-4	5.5	10
A-5	5.4	20
B-1	3.0	19
B-2	4.7	5
B-3	5.4	4
B-4	5.7	11
B-5	5.5	23

溶出度 = 20 崩壊度 = 6

カルボキシメチルセルロースナトリウムの場合を除き、迅速に崩壊した。

実施例3

フェナセチン粉末を200g、 $\beta = 1.4$ グルカン試料（市販品：アビセルPH-101, 粗化成（4））を200g, 200メッシュ結晶乳糖（DMV 200メッシュ乳糖）を600g精粹し、5ml容のV型ブレンダーに仕込み、混合開始後5分、10分、20分、30分、60分および120分毎に、それぞれ約0.2gの試料をV型ブレンダーの上部および下部から $\phi = 5$ でサンプリングした。これらのサンプリング試料を500ml容共巻付三角フラスコに投入し、純水300mlを加えて60分間オートシーカーで振盪させた後、2mlを精密に汲取し、100ml容メスシリンドー中に移す。純水にて標準液に合わせ、波長 $\lambda = 245\text{nm}$ での吸光度を測定し、検量線法によりフェナセチン含有量を測定し、フェナセチンの含有量バラツキ（母液標準偏差）を求めた結果、第4表の通りであった。

第 4 表

No.	サンプリング時間 (分)	σ (%)	備 考
1	5	21	
2	10	1.3	$\sigma_0 = 3 (1 - \frac{B}{100})$
3	20	0.57	$= 3 (1 - \frac{30+60}{100})$
4	30	0.32	$= 3 (1 - \frac{80}{100})$
5	60	0.20	$= 3 \times 0.2$
6	120	0.21	$= \sigma_0$

第 4 表の結果を参考に、別途各 1 Kg の配合粉体を準備して、それぞれ V 型ブレンダー混合時間を 5 分、10 分、20 分、30 分、60 分、120 分とした試料 6 種類を作成した。これらの混合粉体をそれぞれ 10 L 容ニードラーに仕込み、3% メチルセルロース結合液を 550 g 加えて [$Q = (0.3 \times 200 + 2.0 \times 200 + 0.26 \times 600) \times 0.9 = 554.9$] 15 分間練合した後、実施例 2 の方法に準じて造粒、乾燥、整粒、滑沢剤混合、打綴成形を行つた。得られた錠剤物性を第 5 表に示す。 $\sigma > \sigma_0$ のものは錠剤硬度が低い。

第 5 表

No.	硬 度 (Kg)	崩 滅 度 (分)	σ (第 4 表より)	備 考
1	2.4	3	21	$\sigma > \sigma_0$
2	3.2	4	1.3	$\sigma < \sigma_0$
3	4.9	3	0.57	$\sigma < \sigma_0$
4	5.1	3	0.32	$\sigma < \sigma_0$
5	5.0	3	0.20	$\sigma < \sigma_0$
6	5.2	3	0.21	$\sigma < \sigma_0$

基 $\sigma_0 = 0.6$

実施例 4

実施例 3 の方法に準じて第 6 表の処方に基づき錠剤を作成した（但し混合時間 30 分間）。

第 6 表

No.	配合粉体	結 合 液 (3% メチルセルロース)	ラウリル硫酸ナトリウム
1	1000 g	550 g	0.9 (無添加)
2	"	"	0.5
3	"	"	1.0
4	"	"	5.0
5	"	"	10.0

配合粉体に対して 0.2 ~ 0.7 重量% の範囲で界面活性剤を加えた系で、かつ直接粉体混合時に加えるか、結合液中に溶解させて添加した系のみ硬度が高く、速崩錠の錠剤が調造可能であつた。

6	1000 g	550 g	0.5 g
7	"	"	2.0
8	"	"	5.0
9	"	"	10.0
10	"	"	50 } 乾燥顆粒に加えた

錠剤の物性測定結果を第 7 表に示す

第 7 表

No.	硬 度 (Kg)	崩 滅 度 (分)	備 考
1	5.1	3	
2	5.0	3	崩壊改善効果なし
3	5.4	1	崩壊改善効果あり
4	5.2	1 分以内	" "
5	1.8	" "	キヤツビング気味
6	4.8	3	崩壊改善効果なし
7	5.0	1 分以内	崩壊改善効果あり
8	5.2	" "	" "
9	1.5	" "	キヤツビング
10	3.8	10 分以上	崩壊改善効果なし

特許出願人 旭化成工業株式会社

代理人弁理士 星 野 透

手 統 補 正 書 (自免)

昭和52年10月26日

特許庁長官 藤谷 勝二 殿

1 事件の表示

特願昭52-116679号

2 発明の名称

固体製剤の製造法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市北区堂島浜通1丁目25番地ノ1

(003) 旭化成工業株式会社

代理人 富 峰 雄

4 代理人

郵便番号 104

東京都中央区京橋1丁目7番地 三洋ビル5階

電話 03-(563)-3692

(7534) 弁理士 星 野 透



5 補正命令の日付 なし

6 補正により増加する発明の数 なし

7 補正の対象

「明細書の記載」

8 補正の内容 (別紙の通り)

特開昭54-52718(7)

補 正 の 内 容

明細書の記載を下記のとおり補正する。

1. 第1頁5行～第2頁7行目、特許請求の範囲の記載を補正する。

(1) 水難溶性主薬とメタ-1,4-ジルカンを主体とする錠剤添加剤を所要量比において粉体混合した後、0.5～1.0重量%の濃度の水溶性高分子溶液を該粉碎混合物へのほぼ飽和に近い量だけ、これに加えて練合・造粒・乾燥し、このようにして得られた乾燥顆粒を次いで圧縮成形することを特徴とする固体製剤の製造法。

(2) 粉体混合時又は水溶性高分子溶液中に配合粉体全量に対して0.1～0.7重量%の界面活性剤を更に加える特許請求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。

(3) 水溶性高分子溶液のほぼ飽和に近い量が、飽和量×0.7～0.9である特許請求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。

(4) 粉体混合、練合、造粒、乾燥の4工程を/

サイクルで完了させる流動層造粒法で行う特許請求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。

(5) 水溶性高分子溶液の添加量が、飽和量×0.7～2.0である特許請求の範囲第4項記載の固体製剤の製造法。

(6) 乾燥温度を30～90℃で、かつ主薬の融点以下の温度で行う特許請求の範囲第1項記載の固体製剤の製造法。」

特許出願人 旭化成工業株式会社

代理人 弁理士 星 野 透